



PCT

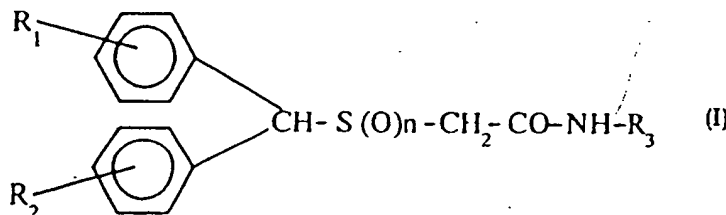
ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE  
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> : <b>A61K 31/165</b>	<b>A1</b>	(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 95/01171</b> (43) Date de publication internationale: 12 janvier 1995 (12.01.95)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR94/00802 (22) Date de dépôt international: 30 juin 1994 (30.06.94) (30) Données relatives à la priorité: 93/08011                      30 juin 1993 (30.06.93)                      FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): LABORA- TOIRE L. LAFON [FR/FR]; 19, avenue du Professeur- Cadiot, F-94701 Maisons-Alfort (FR). (72) Inventeur; et (75) Inventeur/Déposant (US seulement): LAURENT, Philippe [FR/FR]; 37, rue de la Glacière, F-69600 Oullins (FR). (74) Mandataires: LE GUEN, Gérard etc.; Cabinet Lavoix, 2, place d'Estienne-d'Orves, F-75441 Paris Cédex 09 (FR).	(81) Etats désignés: AM, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, FI, GE, HU, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LV, MD, MG, MN, MW, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SL, SK, TJ, TT, UA, US, UZ, VN, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée Avec rapport de recherche internationale.	

(54) Title: USE OF ACETAMIDE DERIVATIVES FOR MODIFYING FEEDING BEHAVIOUR

(54) Titre: UTILISATION DE DERIVES D'ACETAMIDE POUR MODIFIER LE COMPORTEMENT ALIMENTAIRE



## (57) Abstract

The present invention relates to the use of compounds having the formula (I) wherein R<sub>1</sub> is selected among H, 4-fluoro, 3-fluoro and 4-chloro; R<sub>2</sub> is selected among H, 4-fluoro and 3-fluoro; R<sub>3</sub> is selected among H, OH and isopropyl; and n = 0 or 1. These compounds are useful for the fabrication of a medicament which modifies feeding behaviour.

## (57) Abrégé

La présente invention concerne l'utilisation des composés de formule (I), dans laquelle R<sub>1</sub> est choisi parmi H, 4-fluoro, 3-fluoro et 4-chloro, R<sub>2</sub> est choisi parmi H, 4-fluoro et 3-fluoro, R<sub>3</sub> est choisi parmi H, OH et isopropyle et n = 0 ou 1, pour la fabrication d'un médicament modifiant le comportement de prise alimentaire.

### UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

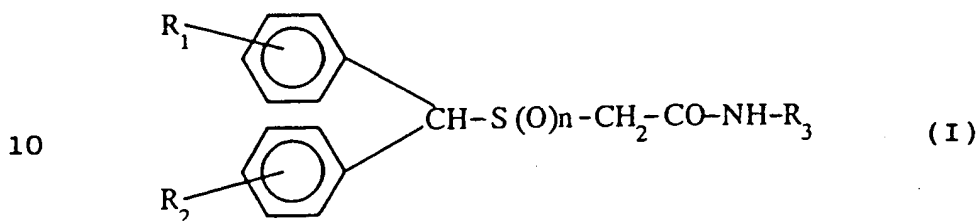
Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Brésil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slovaquie
CM	Cameroon	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LV	Lettonie	TG	Togo
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Malï	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

UTILISATION DE DERIVES D'ACETAMIDE POUR MODIFIER  
LE COMPORTEMENT ALIMENTAIRE

La présente invention concerne l'utilisation de dérivés d'acétamide et leurs isomères optiques pour la fabrication de médicaments modifiant le comportement de prise alimentaire.

5 La présente invention vise plus particulièrement l'utilisation de composés de formule :



dans laquelle :

- 15  $R_1$  est choisi parmi H, 4-fluoro, 3-fluoro et 4-chloro,  
 $R_2$  est choisi parmi H, 4-fluoro et 3-fluoro,  
 $R_3$  est choisi parmi H, OH et isopropyle et  
 $n = 0$  ou 1.

Ces composés comprennent notamment :

- 20 l'adrafinil ou acide benzhydrylsulfinylacétamiqué  
(décrit dans FR-A-2 326 181),  
le modafinil ou benzhydrylsulfinylacétamide  
(décrit dans FR 2 385 693),  
le 4-fluoro benzhydrylsulfinylacétamide,  
le 4-chloro benzhydrylsulfinylacétamide,  
25 le 4,4'-difluoro benzhydrylsulfinylacétamide,  
le N-isopropyl-benzhydrylsulfinylacétamide,  
(décrits dans FR-A-2 528-038)  
le 3,3'-difluoro-benzhydrylsulfinylacétamide,  
(décrit dans FR-A-2 601 673)  
30 le 4,4'-difluorobenzhydrylthioacétamide,  
(décrit dans FR-A-2 602 768)  
et le benzhydrylthioacétamide  
(décrit dans FR-A-2 606 015).

Les composés ont été décrits comme stimulants du système nerveux central.

On a maintenant découvert que ces composés peuvent être également utilisés en thérapeutique comme  
5 modificateurs ou régulateurs du comportement de prise alimentaire chez l'homme et les animaux.

La présente invention a en conséquence pour objet l'utilisation des composés de formule I et leurs isomères optiques pour la fabrication d'un médicament  
10 modifiant le comportement de prise alimentaire.

Le médicament permet en particulier de retarder la prise alimentaire et peut donc constituer une aide précieuse pour la régulation du poids, notamment chez les individus qui suivent un régime alimentaire.

15 Le médicament peut être présenté notamment sous une forme convenant pour l'administration par voie orale. Généralement les doses administrées sont inférieures à celles utilisées pour stimuler le système nerveux central.

20 On donnera ci-après des résultats d'essais pharmacologiques mettant en évidence les effets des composés de formule I sur la prise alimentaire.

#### 25 EFFET DU MODAFINIL SUR LA CONSOMMATION DE NOURRITURE CHEZ LA SOURIS

La méthode utilisée a été décrite par Ladurelle et coll. (LADURELLE N, DUTERTRE-BOUCHER D, COSTENTIN J (1991) Stimulation of D1 and D2 dopamine  
30 receptors produces additive anorectic effects. Fundam Clin Pharmacol, 5, 481-490).

Les souris (mâle, MNRI, JANVIER) à jeun depuis 18 heures (eau ad libitum), sont mises en cage individuelle après l'administration intra-péritonéale de  
35 modafinil, en suspension dans une solution de gomme

arabique, sous un volume de 20 ml/kg. Un biscuit, préalablement pesé, est placé dans chaque cage, 30 minutes après l'administration de modafinil. la consommation de nourriture est déterminée par pesée du biscuit

5 15, 30, 60, 120 et 180 minutes après son introduction.

La consommation de nourriture pour les périodes 0-15, 15-30, 30-60, 60-120 et 120-180 minutes est présentée dans le tableau suivant :

10

15

20

25

30

MODAFINIL mg/kg i.p.	Nombre souris	Quantité de nourriture ingérée (mg $\pm$ E.S.M.) pendant la période				
		0-15 min	15-30 min	30-60 min	60-120 min	120-180 min
0	36	443 $\pm$ 18.3	235 $\pm$ 15.5	329 $\pm$ 27.8	358 $\pm$ 38.8	340 $\pm$ 41.5
2	12	335 $\pm$ 29.5 ★	168 $\pm$ 26.9 ★	246 $\pm$ 33.7	392 $\pm$ 50.8	400 $\pm$ 83.3
4	12	330 $\pm$ 29.8 ★★	150 $\pm$ 30.3 ★★	243 $\pm$ 34.1	432 $\pm$ 64.4	400 $\pm$ 87.8
8	12	276 $\pm$ 21.1 ★★★	119 $\pm$ 25.2 ★★★	263 $\pm$ 27.5	466 $\pm$ 72.4	363 $\pm$ 76.1
16	36	285 $\pm$ 19.5 ★★★	131 $\pm$ 12.0 ★★★	251 $\pm$ 17.0 ★	519 $\pm$ 23.4 ★★	399 $\pm$ 39.0
32	24	217 $\pm$ 20.9 ★★★	84 $\pm$ 13.2 ★★★	215 $\pm$ 16.2 ★★★	505 $\pm$ 38.5 ★	567 $\pm$ 61.3 ★★
64	24	172 $\pm$ 20.0 ★★★	51 $\pm$ 6.1 ★★★	125 $\pm$ 12.7 ★★★	360 $\pm$ 33.0	497 $\pm$ 35.4
128	24	150 $\pm$ 19.3 ★★★	38 $\pm$ 6.8 ★★★	100 $\pm$ 14.3 ★★★	255 $\pm$ 49.3	266 $\pm$ 22.9

Pour permettre une meilleure appréciation des quantités de nourriture ingérée, la consommation est calculée, par 5 minutes, pour chaque période.

5

	MODAFINIL mg/kg i.p.	Nombre souris	Nourriture ingérée (mg $\pm$ E.S.M.) par 5 min pendant la période				
			0-15 min	15-30 min	30-60 min	60-120 min	120-180 min
10	0	36	148 $\pm$ 6.1	78 $\pm$ 5.2	55 $\pm$ 4.6	30 $\pm$ 3.2	28 $\pm$ 3.5
	2	12	112 $\pm$ 9.8 *	56 $\pm$ 9.0 *	41 $\pm$ 5.6	33 $\pm$ 4.2	33 $\pm$ 6.9
	4	12	110 $\pm$ 9.9 **	50 $\pm$ 10.1 **	41 $\pm$ 5.7	36 $\pm$ 5.4	33 $\pm$ 7.3
15	8	12	92 $\pm$ 7.0 ***	40 $\pm$ 8.4 ***	44 $\pm$ 4.6	39 $\pm$ 6.0	30 $\pm$ 6.3
	16	36	95 $\pm$ 6.5 ***	44 $\pm$ 4.0 ***	42 $\pm$ 2.8 *	43 $\pm$ 1.9 **	33 $\pm$ 3.3
20	32	24	72 $\pm$ 7.0 ***	28 $\pm$ 4.4 ***	36 $\pm$ 2.7 ***	42 $\pm$ 3.2 *	47 $\pm$ 5.1 **
	64	24	57 $\pm$ 6.7 ***	17 $\pm$ 2.0 ***	21 $\pm$ 2.1 ***	30 $\pm$ 2.7	41 $\pm$ 2.9
25	128	24	50 $\pm$ 6.4 ***	13 $\pm$ 2.3 ***	17 $\pm$ 2.4 ***	21 $\pm$ 4.1	22 $\pm$ 1.9

Le modafinil, administré par voie intra-péritonéale, 30 minutes avant le début de l'essai, entraîne une diminution significative de la prise de nourriture chez la souris, dès la plus faible dose étudiée (2 mg/kg). Cette diminution, dose dépendante, est observée pendant les 60 premières minutes de l'essai aux doses de 16, 32, 64 et 128 mg/kg.

L'augmentation significative de la prise de nourriture observée 90 minutes après administration de 16 et 32 mg/kg de modafinil est interprétée comme une compensation de la diminution observée pendant les 60

5

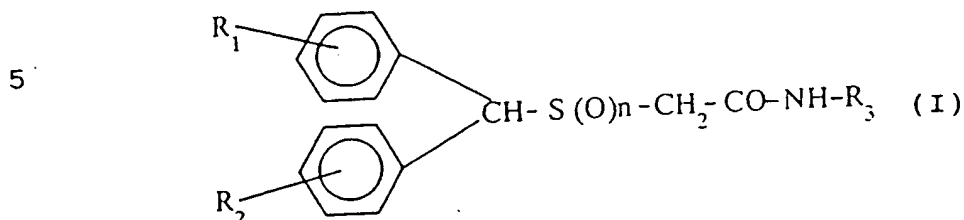
premières minutes de l'essai. En effet, la consommation totale de nourriture pendant toute la durée de l'essai n'est pas singifiquement différente de celle du lot témoin.

5

- 6 -

## REVENDECATIONS

1. Utilisation des composés de formule :



10 dans laquelle :

R<sub>1</sub> est choisi parmi H, 4-fluoro, 3-fluoro et 4-chloro,R<sub>2</sub> est choisi parmi H, 4-fluoro et 3-fluoro,R<sub>3</sub> est choisi parmi H, OH et isopropyle et

n = 0 ou 1,

15 et de leurs isomères optiques,

pour la fabrication d'un médicament modifiant le comportement de prise alimentaire.

2. Utilisation selon la revendication 1, dans

laquelle le composé est choisi parmi :

20 l'adrafinil ou acide benzhydrylsulfinylacétohydroxamique,

le modafinil ou benzhydrylsulfinylacétamide,

le 4-fluoro benzhydrylsulfinylacétamide,

le 4-chloro benzhydrylsulfinylacétamide,

le 4,4'-difluoro benzhydrylsulfinylacétamide,

25 le N-isopropyl-benzhydrylsulfinylacétamide,

le 3,3'-difluoro-benzhydrylsulfinylacétamide,

le 4,4'-difluorobenzhydrylthioacétamide,

et le benzhydrylthioacétamide.

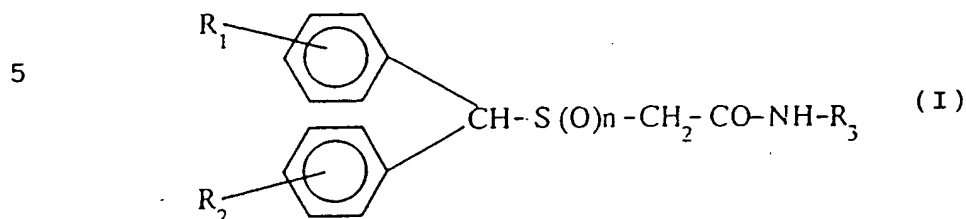
3. Utilisation selon la revendication 1 dans

30 laquelle le composé est le modafinil.

4. Méthode pour modifier le comportement de prise alimentaire chez un patient, qui comprend l'administration à ce patient d'une quantité thérapeutiquement

- 7 -

efficace d'un composé choisi parmi les composés de formule :



10 dans laquelle :

$\text{R}_1$  est choisi parmi H, 4-fluoro, 3-fluoro et 4-chloro,

$\text{R}_2$  est choisi parmi H, 4-fluoro et 3-fluoro,

$\text{R}_3$  est choisi parmi H, OH et isopropyle et  
 $n = 0$  ou 1,

15 et de leurs isomères optiques.

5. Méthode pour modifier le comportement de prise alimentaire chez un patient, qui comprend l'administration à ce patient d'une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé choisi parmi :

20 l'adrafinil ou acide benzhydrylsulfinylacétohydroxamique,  
 le modafinil ou benzhydrylsulfinylacétamide,  
 le 4-fluoro benzhydrylsulfinylacétamide,  
 le 4-chloro benzhydrylsulfinylacétamide,  
 le 4,4'-difluoro benzhydrylsulfinylacétamide,  
 25 le N-isopropyl-benzhydrylsulfinylacétamide,  
 le 3,3'-difluoro-benzhydrylsulfinylacétamide,  
 le 4,4'-difluorobenzhydrylthioacétamide,  
 et le benzhydrylthioacétamide.

30 6. Méthode pour modifier le comportement de prise alimentaire chez un patient, qui comprend l'administration à ce patient d'une quantité thérapeutiquement efficace de modafinil.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. l. Application No

PCT/FR 94/00802

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 A61K31/165

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FR,A,2 601 673 (LABORATOIRE LAFON) 22 January 1988 cited in the application see claims ---	
A	FR,A,2 326 181 (LABORATOIRE LAFON) 29 April 1977 cited in the application see claims ---	
A	FR,A,2 385 693 (LABORATOIRE LAFON) 27 October 1978 cited in the application see claims ---	
	--- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 September 1994

Date of mailing of the international search report

20.09.94

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Klaver, T

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. l. Application No  
PCT/FR 94/00802

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No. -
A	FR,A,2 528 038 (LABORATOIRE LAFON) 9 December 1982 cited in the application see claims ---	
A	FR,A,2 606 015 (LABORATOIRE LAFON) 6 May 1988 cited in the application see claims ---	
A	FR,A,2 602 768 (LABORATOIRE LAFON) 19 February 1988 cited in the application see claims ---	
A	FR,A,2 684 875 (LABORATOIRE LAFON) 18 June 1993 see claims ---	
A	FR,A,2 593 809 (LABORATOIRE LAFON) 7 August 1987 see claims ---	
A	EP,A,0 462 004 (LABORATOIRE LAFON) 18 December 1991 see claims -----	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 94/00802

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR-A-2601673	22-01-88	EP-A, B 0256909	24-02-88
		JP-A- 63183549	28-07-88
FR-A-2326181	29-04-77	GB-A- 1520812	09-08-78
		AT-B- 346828	27-11-78
		AT-B- 349026	12-03-79
		AT-B- 347426	27-12-78
		AU-B- 511619	28-08-80
		AU-A- 1818876	06-04-78
		BE-A- 846880	01-04-77
		CH-A- 614934	28-12-79
		DE-A, C 2642511	14-04-77
		JP-C- 1320501	29-05-86
		JP-A- 52046058	12-04-77
		JP-B- 60045186	08-10-85
		LU-A- 75909	11-05-77
		NL-A- 7610929	05-04-77
		OA-A- 5444	31-03-81
		SE-B- 431088	16-01-84
		SE-A- 7610940	03-04-77
		US-A- 4066686	03-01-78
		US-A- 4127722	28-11-78
		US-A- 4098824	04-07-78
FR-A-2385693	27-10-78	GB-A- 1584462	11-02-81
		BE-A- 865468	02-10-78
		CA-A- 1091679	16-12-80
		CH-A- 628026	15-02-82
		DE-A, C 2809625	05-10-78
		JP-C- 1400453	28-09-87
		JP-A- 53121724	24-10-78
		JP-B- 62009103	26-02-87
		LU-A- 79335	28-09-78
		NL-A- 7803432	03-10-78
FR-A-2528038	09-12-83	CA-A- 1199916	28-01-86
		EP-A, B 0097071	28-12-83
		JP-A- 59001459	06-01-84

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 94/00802

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR-A-2606015	06-05-88	FR-A- 2602768 EP-A, B 0258134	19-02-88 02-03-88
FR-A-2602768	19-02-88	EP-A, B 0258134 FR-A- 2606015	02-03-88 06-05-88
FR-A-2684875	18-06-93	AU-A- 3008092 EP-A- 0547952 JP-A- 6065070	17-06-93 23-06-93 08-03-94
FR-A-2593809	07-08-87	CA-A- 1274543 EP-A, B 0233106 JP-A- 62190160 US-A- 4927855	25-09-90 19-08-87 20-08-87 22-05-90
EP-A-0462004	18-12-91	FR-A- 2663225 AU-A- 7843691 JP-A- 4230214 US-A- 5180745	20-12-91 19-12-91 19-08-92 19-01-93

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 94/00802

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 6 A61K31/165

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	FR,A,2 601 673 (LABORATOIRE LAFON) 22 Janvier 1988 cité dans la demande voir revendications ---	
A	FR,A,2 326 181 (LABORATOIRE LAFON) 29 Avril 1977 cité dans la demande voir revendications ---	
A	FR,A,2 385 693 (LABORATOIRE LAFON) 27 Octobre 1978 cité dans la demande voir revendications ---	
	--- -/--	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

## \* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

8 Septembre 1994

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

20.09.94

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tél. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Klaver, T

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No  
PCT/FR 94/00802

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	FR,A,2 528 038 (LABORATOIRE LAFON) 9 Décembre 1982 cité dans la demande voir revendications ---	
A	FR,A,2 606 015 (LABORATOIRE LAFON) 6 Mai 1988 cité dans la demande voir revendications ---	
A	FR,A,2 602 768 (LABORATOIRE LAFON) 19 Février 1988 cité dans la demande voir revendications ---	
A	FR,A,2 684 875 (LABORATOIRE LAFON) 18 Juin 1993 voir revendications ---	
A	FR,A,2 593 809 (LABORATOIRE LAFON) 7 Août 1987 voir revendications ---	
A	EP,A,0 462 004 (LABORATOIRE LAFON) 18 Décembre 1991 voir revendications -----	

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De ... de Internationale No

PCT/FR 94/00802

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR-A-2601673	22-01-88	EP-A, B 0256909	24-02-88
		JP-A- 63183549	28-07-88
FR-A-2326181	29-04-77	GB-A- 1520812	09-08-78
		AT-B- 346828	27-11-78
		AT-B- 349026	12-03-79
		AT-B- 347426	27-12-78
		AU-B- 511619	28-08-80
		AU-A- 1818876	06-04-78
		BE-A- 846880	01-04-77
		CH-A- 614934	28-12-79
		DE-A, C 2642511	14-04-77
		JP-C- 1320501	29-05-86
		JP-A- 52046058	12-04-77
		JP-B- 60045186	08-10-85
		LU-A- 75909	11-05-77
		NL-A- 7610929	05-04-77
		OA-A- 5444	31-03-81
		SE-B- 431088	16-01-84
		SE-A- 7610940	03-04-77
		US-A- 4066686	03-01-78
		US-A- 4127722	28-11-78
		US-A- 4098824	04-07-78
FR-A-2385693	27-10-78	GB-A- 1584462	11-02-81
		BE-A- 865468	02-10-78
		CA-A- 1091679	16-12-80
		CH-A- 628026	15-02-82
		DE-A, C 2809625	05-10-78
		JP-C- 1400453	28-09-87
		JP-A- 53121724	24-10-78
		JP-B- 62009103	26-02-87
		LU-A- 79335	28-09-78
		NL-A- 7803432	03-10-78
		US-A- 4177290	04-12-79
FR-A-2528038	09-12-83	CA-A- 1199916	28-01-86
		EP-A, B 0097071	28-12-83
		JP-A- 59001459	06-01-84

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De. Je Internationale No

PCT/FR 94/00802

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR-A-2606015	06-05-88	FR-A- 2602768 EP-A, B 0258134	19-02-88 02-03-88
FR-A-2602768	19-02-88	EP-A, B 0258134 FR-A- 2606015	02-03-88 06-05-88
FR-A-2684875	18-06-93	AU-A- 3008092 EP-A- 0547952 JP-A- 6065070	17-06-93 23-06-93 08-03-94
FR-A-2593809	07-08-87	CA-A- 1274543 EP-A, B 0233106 JP-A- 62190160 US-A- 4927855	25-09-90 19-08-87 20-08-87 22-05-90
EP-A-0462004	18-12-91	FR-A- 2663225 AU-A- 7843691 JP-A- 4230214 US-A- 5180745	20-12-91 19-12-91 19-08-92 19-01-93

World Patent No. WO 95/01171 A1

---

Translated from French by the Ralph McElroy Co., Custom Division  
P. O. Box 4828, Austin, Texas 78765 USA

Code: 1492-35972

## INTERNATIONAL PATENT OFFICE

WORLD ORGANIZATION FOR INTELLECTUAL PROPERTY

International patent published on  
the basis of Patent Cooperation Treaty

INTERNATIONAL PUBLICATION NO. WO 95/01171 A1

International Patent Classification <sup>6</sup> :	A 61 K 31/165
International Patent Application No.:	PCT/FR94/00802
International Application Date:	June 30, 1994
International Publication Date:	January 12, 1995
Priority No.:	93/08011
Priority Date:	June 30, 1993
Priority Country:	France

## USE OF ACETAMIDE DERIVATIVES FOR MODIFYING FEEDING BEHAVIOR

Patent applicant (for all the  
designated contracting  
states except USA):

Laboratoire L. Lafon  
(FR/FR)  
19, avenue du  
Professeur-Cadiot  
F-94701 Maisons  
Alfort (FR)

Inventor; Inventor/Applicant  
(USA only):

Philippe Laurent  
(FR/FR)  
37, rue de la  
Glacière  
F-69600 Oullins (FR)

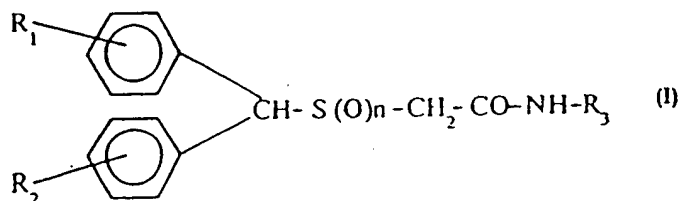
Agent:

Gérard Le Guen  
Cabinet Lavoix, 2,  
place d'Estienne-  
Orves  
F-75441 Paris  
Cedex 09 (FR)

Designated Contracting  
States:

AM, AU, BB, BG, BR,  
BY, CA, CN, CZ, FI,  
GE, HU, JP, KE, KG,  
KP, KR, KZ, LK, LV,  
MD, MG, MN, MW, NO,  
NZ, PL, RO, RU, SD,  
SI, SK, TJ, TT, UA,  
US, UZ, VN, European  
Patent (AT, BE, CH,  
DE, DK, ES, FR, GB,  
GR, IE, IT, LU, MC,  
NL, PT, SE),  
OAPI Patent (BF,  
BJ, CF, CG, CI, CM,  
GA, GN, ML, MR, NE,  
SN, TD, TG)

Published with international search report



(57) Abstract

The present invention relates to the use of compounds having the formula (I) wherein R<sub>1</sub> is selected among H, 4-fluoro, 3-fluoro and 4-chloro; R<sub>2</sub> is selected among H, 4-fluoro and 3-fluoro; R<sub>3</sub> is selected among H, OH and isopropyl; and n = 0 or 1. These compounds are useful for the fabrication of a medicament which modifies feeding behaviour.

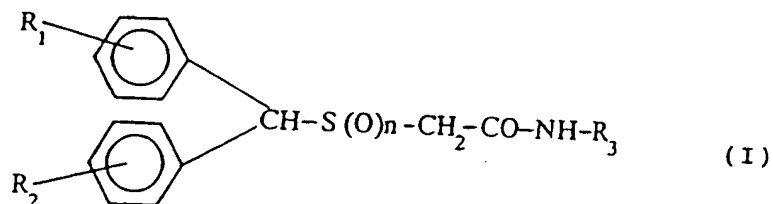
## FOR INFORMATION ONLY

Codes for the identification of PCT contract states on the cover sheets of the documents that publish the international applications in accordance with the PCT.

AT	Austria	GE	Georgia	MR	Mauritania
AU	Australia	GN	Guinea	MW	Malawi
BB	Barbados	GR	Greece	NE	Niger
BE	Belgium	HU	Hungary	NL	Netherlands
BF	Burkina Faso	IE	Ireland	NO	Norway
BG	Bulgaria	IT	Italy	NZ	New Zealand
BJ	Benine	JP	Japan	PL	Poland
BR	Brazil	KE	Kenya	PT	Portugal
BY	Belarus	KG	Kirgizstan	RO	Romania
CA	Canada	KP	Korean	RU	Russian
CF	Central		Democratic		Federation
	African		People's	SD	Sudan
	Republic		Republic	SE	Sweden
CG	Congo	KR	South Korea	SI	Slovenia
CH	Switzerland	KZ	Kazakhstan	SK	Slovak
CI	Ivory Coast	LI	Liechtenstein		Republic
CM	Cameroon	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CN	China	LU	Luxembourg	TD	Chad
CS	Czechoslovakia	LV	Latvia	TG	Togo
CZ	Czech Republic	MC	Monaco	TJ	Tajikstan
DE	Germany	MD	Republic of	TT	Trinidad and
DK	Denmark		Moldavia		Tobago
ES	Spain	MG	Madagascar	UA	Ukraine
FI	Finland	ML	Mali	US	United States
FR	France	MN	Mongolia		of America
GA	Gabon			UZ	Uzbekistan
GB	United Kingdom			VN	Vietnam

The present invention relates to the use of acetamide derivatives and their optical isomers for the manufacture of drugs that modify feeding behavior.

The present invention relates more specifically to the use of compounds with formula:



in which:

$R_1$  is selected from H, 4-fluoro-, 3-fluoro and 4-chloro,

$R_2$  is selected from H, 4-fluoro and 3-fluoro,

$R_3$  is selected from H, OH and isopropyl, and

$n = 0$  or  $1$ .

These compounds include in particular:

adrafinil, or benzhydrylsulfinylacetohydroxamic acid  
(described in FR-A 2,326,181),

modafinil, or benzhydrylsulfinylacetamide (described in  
FR 2,385,693),

4-fluorobenzhydrylsulfinylacetamide,

4-chlorobenzhydrylsulfinylacetamide,

4,4'-difluorobenzhydrylsulfinylacetamide,

N-isopropylbenzhydrylsulfinylacetamide (described in  
FR-A 2,528,038),

3,3'-difluorobenzhydrylsulfinylacetamide (described in FR-A 2,601,673),  
4,4'-difluorobenzhydrylthioacetamide (described in FR-A 2,602,768),  
and benzhydrylthioacetamide (described in FR-A 2,606,015).

The compounds were described as central nervous system stimulants.

It has now been discovered that these compounds can also be used in therapy as modifiers or regulators of feeding behavior in humans and animals.

The present invention consequently has as its object the use of the compounds with formula I and their optical isomers for the manufacture of a drug that modifies feeding behavior.

The drug in particular allows the retarding of feeding and can thus constitute a valuable aid in the regulation of weight, particularly in individuals who are following a diet.

The drug can particularly be administered in a form that is suitable for oral administration. Generally, the doses administered are less than those used to stimulate the central nervous system.

The results of pharmacological tests that demonstrate the effects of compounds with formula I on feeding are given below.

#### Effects of modafinil on the consumption of food in mice

The method used has been described by Ladurelle et al. (Ladurelle, N., Dutertre-Boucher, D., Constentin, J. (1991), Stimulation of D1 and D2 dopamine receptors produces additive

anorectic effects. Fundam. Clin. Pharmacol., Vol. 5, pp. 481-490).

The mice (male, MNRI, January [sic]) fasting for 18 h (water ad libitum) are placed in individual cages after intraperitoneal administration of modafinil, in a suspension in a solution of gum arabic, in a volume of 20 mL/kg. A biscuit, which has first been weighed, is placed in each cage 30 min after the administration of modafinil. The consumption is determined by weighing the biscuit 15, 30, 60, 120 and 180 min after its introduction.

The consumption of food for the periods 0-15, 15-30, 30-60, 60-120 and 120-180 min is presented in the following table:

MODAFINIL mg/kg i.p.	① Nombre souris	② Quantité de nourriture ingérée (mg $\pm$ E.S.M.) pendant la période				
		0-15 min	15-30 min	30-60 min	60-120 min	120-180 min
0	36	443 $\pm$ 18.3	235 $\pm$ 15.5	329 $\pm$ 27.8	358 $\pm$ 38.8	340 $\pm$ 41.5
2	12	335 $\pm$ 29.5 ★	168 $\pm$ 26.9 ★	246 $\pm$ 33.7	392 $\pm$ 50.8	400 $\pm$ 83.3
4	12	330 $\pm$ 29.8 ★★	150 $\pm$ 30.3 ★★	243 $\pm$ 34.1	432 $\pm$ 64.4	400 $\pm$ 87.8
8	12	276 $\pm$ 21.1 ★★★	119 $\pm$ 25.2 ★★★	253 $\pm$ 27.5	466 $\pm$ 72.4	363 $\pm$ 76.1
16	36	285 $\pm$ 19.5 ★★★	131 $\pm$ 12.0 ★★★	251 $\pm$ 17.0 ★	519 $\pm$ 23.4 ★★	399 $\pm$ 39.0
32	24	217 $\pm$ 20.9 ★★★	84 $\pm$ 13.2 ★★★	215 $\pm$ 16.2 ★★★	505 $\pm$ 38.5 ★	567 $\pm$ 61.3 ★★
64	24	172 $\pm$ 20.0 ★★★	51 $\pm$ 6.1 ★★★	125 $\pm$ 12.7 ★★★	360 $\pm$ 33.0	497 $\pm$ 35.4
128	24	150 $\pm$ 19.3 ★★★	38 $\pm$ 6.8 ★★★	100 $\pm$ 14.3 ★★★	255 $\pm$ 49.3	266 $\pm$ 22.9

Key: 1 No. of mice  
2 Quantity of food ingested (mg  $\pm$  S.D.M.) during the period

[stamp at bottom of page]: Replacement page (Rule 26)

To allow a better evaluation of the quantities of food ingested, the consumption is calculated, for 5-min periods, for each period.

MODAFINIL mg/kg i.p.	① Nombre souris	② Nourriture ingérée (mg $\pm$ E.S.M.) par 5 min pendant la période				
		0-15 min	15-30 min	30-60 min	60-120 min	120-180 min
0	36	148 $\pm$ 6.1	78 $\pm$ 5.2	55 $\pm$ 4.6	30 $\pm$ 3.2	28 $\pm$ 3.5
2	12	112 $\pm$ 9.8 *	56 $\pm$ 9.0 *	41 $\pm$ 5.6	33 $\pm$ 4.2	33 $\pm$ 6.9
4	12	110 $\pm$ 9.9 **	50 $\pm$ 10.1 **	41 $\pm$ 5.7	36 $\pm$ 5.4	33 $\pm$ 7.3
8	12	92 $\pm$ 7.0 ***	40 $\pm$ 8.4 ***	44 $\pm$ 4.6	39 $\pm$ 6.0	30 $\pm$ 6.3
16	36	95 $\pm$ 6.5 ***	44 $\pm$ 4.0 ***	42 $\pm$ 2.8 *	43 $\pm$ 1.9 **	33 $\pm$ 3.3
32	24	72 $\pm$ 7.0 ***	28 $\pm$ 4.4 ***	36 $\pm$ 2.7 ***	42 $\pm$ 3.2 *	47 $\pm$ 5.1 **
64	24	57 $\pm$ 6.7 ***	17 $\pm$ 2.0 ***	21 $\pm$ 2.1 ***	30 $\pm$ 2.7	41 $\pm$ 2.9
128	24	50 $\pm$ 6.4 ***	13 $\pm$ 2.3 ***	17 $\pm$ 2.4 ***	21 $\pm$ 4.1	22 $\pm$ 1.9

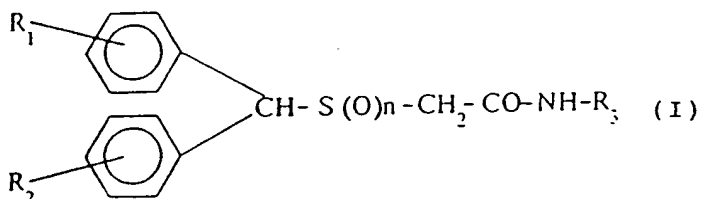
Key: 1 No. of mice  
2 Food ingested (mg  $\pm$  S.D.M.) per 5 min during the period

Modafinil administered intraperitoneally 30 min before the start of the test results in a significant decrease of the ingestion of food in mice, starting at the lowest dose studied (2 mg/kg). This dose-dependent decrease is observed during the first 60 min of the test at doses of 16, 32, 64 and 128 mg/kg.

The significant increase in the ingestion of food observed 90 min after the administration of 16 and 32 mg/kg of modafinil is interpreted as a compensation for the decrease observed during the first 60 min of the test. In fact, the total consumption of food during the entire duration of the test is not significantly different from that of the control lot.

### Claims

1. Use of compounds with formula:



in which:

$R_1$  is selected from H, 4-fluoro-, 3-fluoro and 4-chloro,

$R_2$  is selected from H, 4-fluoro and 3-fluoro,

$R_3$  is selected from H, OH and isopropyl, and

$n = 0$  or  $1$ ,

and their optical isomers,

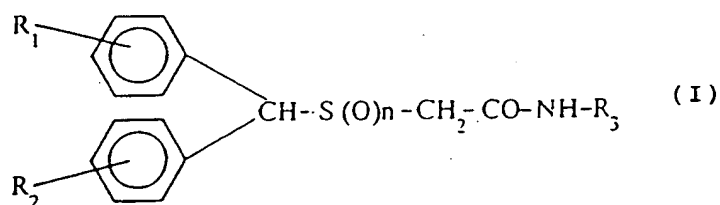
for the manufacture of a drug that modifies feeding behavior.

2. Use according to Claim 1, in which the compound is selected from:

adrafinil, or benzhydrylsulfinylacetohydroxamic acid,  
modafinil, or benzhydrylsulfinylacetamide,  
4-fluorobenzhydrylsulfinylacetamide,  
4-chlorobenzhydrylsulfinylacetamide,  
4,4'-difluorobenzhydrylsulfinylacetamide,  
N-isopropylbenzhydrylsulfinylacetamide,  
3,3'-difluorobenzhydrylsulfinylacetamide,  
4,4'-difluorobenzhydrylthioacetamide and  
benzhydrylthioacetamide.

3. Use according to Claim 1 in which the compound is modafinil.

4. Method to modify the feeding behavior in a patient, which comprises the administration to this patient of a therapeutically effective quantity of a compound selected from the compounds with formula:



in which:

$R_1$  is selected from H, 4-fluoro-, 3-fluoro and 4-chloro,  
 $R_2$  is selected from H, 4-fluoro and 3-fluoro,  
 $R_3$  is selected from H, OH and isopropyl, and  
 $n = 0$  or  $1$ ,  
and their optical isomers.

5. Method to modify the feeding behavior in a patient, which comprises the administration to this patient of a therapeutically effective quantity of a compound selected from:

adrafinil, or benzhydrylsulfinylacetohydroxamic acid,  
modafinil, or benzhydrylsulfinylacetamide,  
4-fluorobenzhydrylsulfinylacetamide,  
4-chlorobenzhydrylsulfinylacetamide,  
4,4'-difluorobenzhydrylsulfinylacetamide,  
N-isopropylbenzhydrylsulfinylacetamide,  
3,3'-difluorobenzhydrylsulfinylacetamide,  
4,4'-difluorobenzhydrylthioacetamide and  
benzhydrylthioacetamide.

6. Method to modify the feeding behavior in a patient, which comprises the administration to this patient of a therapeutically effective quantity of modafinil.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. l. Application No

PCT/FR 94/00802

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 A61K31/165

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FR,A,2 601 673 (LABORATOIRE LAFON) 22 January 1988 cited in the application see claims ---	
A	FR,A,2 326 181 (LABORATOIRE LAFON) 29 April 1977 cited in the application see claims ---	
A	FR,A,2 385 693 (LABORATOIRE LAFON) 27 October 1978 cited in the application see claims ---	
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \* "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \* "E" earlier document but published on or after the international filing date
- \* "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \* "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \* "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\* "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\* "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\* "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\* "&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 September 1994

Date of mailing of the international search report

20.09.94

Name and mailing address of the ISA  
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Klaver, T

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No  
PCT/FR 94/00802

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FR,A,2 528 038 (LABORATOIRE LAFON) 9 December 1982 cited in the application see claims ---	
A	FR,A,2 606 015 (LABORATOIRE LAFON) 6 May 1988 cited in the application see claims ---	
A	FR,A,2 602 768 (LABORATOIRE LAFON) 19 February 1988 cited in the application see claims ---	
A	FR,A,2 684 875 (LABORATOIRE LAFON) 18 June 1993 see claims ---	
A	FR,A,2 593 809 (LABORATOIRE LAFON) 7 August 1987 see claims ---	
A	EP,A,0 462 004 (LABORATOIRE LAFON) 18 December 1991 see claims -----	

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR-A-2601673	22-01-88	EP-A, B 0256909	24-02-88
		JP-A- 63183549	28-07-88
FR-A-2326181	29-04-77	GB-A- 1520812	09-08-78
		AT-B- 346828	27-11-78
		AT-B- 349026	12-03-79
		AT-B- 347426	27-12-78
		AU-B- 511619	28-08-80
		AU-A- 1818876	06-04-78
		BE-A- 846880	01-04-77
		CH-A- 614934	28-12-79
		DE-A, C 2642511	14-04-77
		JP-C- 1320501	29-05-86
		JP-A- 52046058	12-04-77
		JP-B- 60045186	08-10-85
		LU-A- 75909	11-05-77
		NL-A- 7610929	05-04-77
		OA-A- 5444	31-03-81
		SE-B- 431088	16-01-84
		SE-A- 7610940	03-04-77
		US-A- 4066686	03-01-78
		US-A- 4127722	28-11-78
		US-A- 4098824	04-07-78
FR-A-2385693	27-10-78	GB-A- 1584462	11-02-81
		BE-A- 865468	02-10-78
		CA-A- 1091679	16-12-80
		CH-A- 628026	15-02-82
		DE-A, C 2809625	05-10-78
		JP-C- 1400453	28-09-87
		JP-A- 53121724	24-10-78
		JP-B- 62009103	26-02-87
		LU-A- 79335	28-09-78
		NL-A- 7803432	03-10-78
		US-A- 4177290	04-12-79
FR-A-2528038	09-12-83	CA-A- 1199916	28-01-86
		EP-A, B 0097071	28-12-83
		JP-A- 59001459	06-01-84

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR-A-2606015	06-05-88	FR-A- 2602768 EP-A, B 0258134	19-02-88 02-03-88
FR-A-2602768	19-02-88	EP-A, B 0258134 FR-A- 2606015	02-03-88 06-05-88
FR-A-2684875	18-06-93	AU-A- 3008092 EP-A- 0547952 JP-A- 6065070	17-06-93 23-06-93 08-03-94
FR-A-2593809	07-08-87	CA-A- 1274543 EP-A, B 0233106 JP-A- 62190160 US-A- 4927855	25-09-90 19-08-87 20-08-87 22-05-90
EP-A-0462004	18-12-91	FR-A- 2663225 AU-A- 7843691 JP-A- 4230214 US-A- 5180745	20-12-91 19-12-91 19-08-92 19-01-93

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**